

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.09.010

文章编号: 1005-8982(2016)09-0049-05

论著

## 糖尿病高血糖危象患者血清降钙素原的变化

李佳, 李益, 晏丕军

(泸州医学院附属医院 内分泌科, 四川 泸州 646000)

**摘要:**目的 评价糖尿病高血糖危象(HC)患者血清降钙素原(PCT)水平的变化及其影响因素。方法 将 HC 患者分为 HC 感染组、HC 非感染组,另设糖尿病非 HC 组。分别测定 3 组患者入院时的 PCT、血乳酸、血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞率、血尿酸淀粉酶等临床指标。比较各组 PCT 水平的变化。将 HC 非感染组分为高血糖高渗综合征(HHS)亚组和酮症酸中毒(DKA)亚组,比较两组 PCT 水平的变化,分析 PCT 与各临床指标之间的关系。结果 HC 感染组 PCT 值明显高于两组无感染的糖尿病患者,但在无感染的情况下,糖尿病并 HC 组 PCT 水平仍然明显高于糖尿病无 HC 组。对两组 HC 患者进行受试者工作特征曲线(ROC)分析,PCT 值 ROC 曲线下面积仅 0.685,甚至小于外周血 WBC 和中性粒细胞率的 ROC 曲线下面积。非感染 DKA 亚组与非感染 HHS 亚组 PCT 水平比较差异无统计学意义,分别对两组进行以 PCT 为因变量、各临床指标为自变量的多元逐步回归分析,两个回归方程都纳入血乳酸这一指标。结论 糖尿病并 HC 时,即使在无感染的情况下,血 PCT 值也常明显升高。不管是 HHS 还是 DKA,PCT 的升高与血乳酸水平的升高密切相关。在 HC 发生时 PCT 对感染的诊断价值有限。

**关键词:** 降钙素原;高血糖危象;糖尿病酮症酸中毒;高血糖高渗综合征;感染

**中图分类号:** R587.1

**文献标识码:** A

## Changes of serum procalcitonin level in patients with diabetic hyperglycemic crisis

Jia Li, Yi Li, Pi-jun Yan

(Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital, Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China)

**Abstract:** Objective To explore the changes of serum procalcitonin (PCT) in patients with diabetic hyperglycemic crisis (HC). Methods The serum PCT, lactic acid, white blood cell (WBC), neutrophil rate, blood amylase, urinary amylase and the other clinical parameters were determined in 160 patients with HC and 50 diabetic patients without HC. The 160 HC patients were divided into 2 groups: HC with infection and HC without infection. The PCT level was compared between the three groups. The HC patients without infection were divided into hyperosmolar hyperglycemic syndrome (HHS) subgroup and diabetic ketoacidosis (DKA) subgroup. The PCT level was compared between the two subgroups, the relationships of PCT with other clinical parameters were analyzed. Results The serum PCT levels in the HC patients with infection were remarkably higher than those in the HC patients without infection and the diabetic patients without HC. But when there was no infection, serum PCT level in the HC patients was still higher than that in the diabetic patients without HC. Receiver operating characteristic (ROC) curve presented that the area under curve (AUC) of PCT (0.685) was smaller than that of white blood cell (0.706) and neutrophil rate (0.702). In the HHS and DKA subgroups without infection, the serum PCT was positively correlated with serum lactic acid ( $r = 0.411$  and  $0.514$ ). Serum lactic acid entered respectively the multiple regression equations of PCT as a dependent variable. Conclusions Even if there is no infection, serum PCT is higher in HC patients than in diabetic patients

without HC. Serum lactic acid is the independent contributing factor for PCT. The diagnostic value of PCT for infection is limited in diabetic patients with HC.

**Keywords:** procalcitonin; hyperglycemic crisis; diabetic ketoacidosis; hyperosmolar hyperglycemic syndrome; infection

糖尿病高血糖危象 (hyperglycemic crises, HC) 包括高血糖高渗综合征 (hyperosmolar hyperglycemic syndrome, HHS) 和糖尿病酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA), 是糖尿病两个最重要的急性并发症, 也是临床常见的危急重症。感染是其常见诱因和合并症。对感染的早期诊断和治疗是 HC 抢救的重要措施。血清降钙素原 (Procalcitonin, PCT) 作为细菌感染性脓毒血症的敏感诊断指标已被临床广泛接受, 但在 HC 发生的情况下, PCT 的变化怎样, 对感染的诊断价值如何, 目前研究不多。本实验检测 HHS、DKA 患者在有无感染的情况下外周血 PCT 的水平, 以评价其在 HC 发生时的临床变化及意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2013 年 7 月 1 日 -2015 年 6 月 30 日在本院内分泌科住院的 HC 患者 (包括 HHS 和 DKA) 160 例。其中男性 84 例, 女性 76 例; 年龄 38 ~ 74 岁, 平均 62.7 岁。糖尿病诊断符合 1999 年世界卫生组织糖尿病的诊断及分型标准, 排除继发性糖尿病、妊娠期糖尿病。HHS、DKA 诊断标准符合中华医学会糖尿病学分会 2012 年版中国高血糖危象诊断与治疗指南<sup>[1]</sup>。根据有无感染分为 HC 感染组和 HC 非感染组。HC 感染组男性 43 例, 女性 37 例; 年龄 38 ~ 71 岁, 平均 61.1 岁。HC 非感染组男性 41 例, 女性 39 例; 年龄 41 ~ 74 岁, 平均 64.3 岁。感染评价以病原学检测阳性作为指标。非感染组经住院期间临床表现、血尿常规、肺部影像学、腹部 B 超等动态观察排除感染。

另设糖尿病对照组 (糖尿病无 HC 组) 50 例, 无 DKA, 无感染依据。男性 26 例, 女性 24 例; 年龄 36 ~ 77 岁, 平均 62.6 岁。3 组排除指标: 其他糖尿病急性并发症, 如乳酸性酸中毒、自身免疫性疾病、手术、创伤、休克、严重肝肾功能损害 (肾小球滤过率 < 30 ml/min)、胰腺炎、肿瘤、血液系统疾病。各组间在年龄、性别、种族等因素上保持齐同可比性。

### 1.2 研究方法

所有患者入院后 (感染组在应用抗生素之前) 立即进行血 PCT 检测并同时进行了血酮、血乳酸、肾功

能、电解质、血尿常规、淀粉酶等各项常规指标检测, 考虑感染者同时收集标本进行病原学检查, 随后有明确抗生素应用指征者予以抗生素治疗。空腹 12 h 后次晨抽取静脉血查肝功能、血脂等。血 PCT 检测采用电化学发光法, 仪器系罗氏公司全自动免疫分析仪 (Elecsys 2010)。血乳酸测定采用英国朗道试剂盒, 日立 7600-20 生化全自动分析仪, 以氧化酶法测定。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析, 正态分布资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较用独立样本 *t* 检验, 多组间比较用单因素方差分析并以 LSD 检验进行两两比较。PCT、血白细胞 (white blood cell, WBC) 计数、中性粒细胞率等对感染的诊断价值用受试者工作特征曲线 (Receiver operating characteristic, ROC) 分析, 参数间相关性用 Pearson 相关分析, 以多元逐步回归分析影响 PCT 的因素,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 糖尿病对照组、HC 非感染组和 HC 感染组的主要临床指标比较

3 组患者谷丙转氨酶 (alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶 (aspartate transaminase AST)、血尿淀粉酶、血肌酐 (serum creatinine, Scr)、血乳酸、B 型脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP)、超敏肌钙蛋白 T (high-sensitivity troponin T, hs-TnT) 以及 PCT 各指标经单因素方差分析, 差异有统计学意义。两两比较发现无论有无感染, 发生 HC 的两组上述各指标均明显高于糖尿病无 HC 组。有感染的糖尿病患者 PCT 明显高于无感染的两组糖尿病患者。在同样无感染的情况下, 发生 HC 的糖尿病患者 PCT 值达  $(0.79 \pm 0.74)$  ng/ml, 明显高于无 HC 的糖尿病患者  $(0.07 \pm 0.05)$  ng/ml。见表 1。

### 2.2 HC 两组 PCT、WBC、中性粒细胞率诊断感染的 ROC 曲线分析

对有无感染的两组 HC 患者 PCT、WBC、中性粒细胞率诊断感染的价值进行 ROC 曲线分析, 可见 PCT 的 ROC 曲线下面积仅 0.685, 低于 WBC 和中性

表 1 糖尿病对照组、HC 非感染组和 HC 感染组的主要临床指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	BMI/ (kg/m <sup>2</sup> )	SBP/ mmHg	DBP/ mmHg	GLU/ (mmol/L)	HbA1c/ %	TC/ (mmol/L)	TG/ (mmol/L)
糖尿病无 HC 组(n=50)	24.91 ± 3.02	138.04 ± 14.73	81.56 ± 11.89	11.17 ± 3.53	8.72 ± 2.05	4.84 ± 0.88	2.90 ± 1.35
HC 非感染组(n=80)	24.35 ± 3.39	134.59 ± 16.70	84.41 ± 9.31	26.17 ± 15.36 <sup>1)</sup>	9.60 ± 2.29 <sup>1)</sup>	5.58 ± 1.40 <sup>1)</sup>	3.53 ± 2.97
HC 感染组(n=80)	25.01 ± 2.95	136.82 ± 13.37	83.79 ± 10.02	22.54 ± 11.79 <sup>1)</sup>	9.99 ± 2.05 <sup>1)</sup>	5.26 ± 1.13 <sup>1)</sup>	4.14 ± 3.33 <sup>1)</sup>
F 值	0.969	0.901	1.247	24.506	5.471	5.988	2.990
P 值	0.381	0.408	0.290	0.000	0.005	0.003	0.052

组别	HDL/ (mmol/L)	LDL/ (mmol/L)	ALT/ (u/L)	AST/ (u/L)	血淀粉酶 / (u/L)	尿淀粉酶 / (u/L)	血酮 / (mmol/L)
糖尿病无 HC 组(n=50)	0.93 ± 0.22	2.95 ± 0.78	29.76 ± 10.02	30.44 ± 7.59	66.02 ± 10.66	119.10 ± 40.99	0.12 ± 0.17
HC 非感染组(n=80)	1.072 ± 0.27	3.19 ± 0.91	76.91 ± 47.75 <sup>1)</sup>	59.30 ± 33.57 <sup>1)</sup>	129.96 ± 93.63 <sup>1)</sup>	394.37 ± 201.53 <sup>1)</sup>	2.95 ± 2.4 <sup>1)</sup>
HC 感染组(n=80)	1.00 ± 0.31	3.32 ± 0.88 <sup>1)</sup>	84.56 ± 55.04 <sup>1)</sup>	75.63 ± 43.24 <sup>1)2)</sup>	136.29 ± 90.49 <sup>1)</sup>	321.55 ± 193.38 <sup>1)2)</sup>	3.28 ± 2.30 <sup>1)</sup>
F 值	1.495	2.774	24.712	27.177	13.323	39.535	40.644
P 值	0.227	0.065	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

组别	Scr/ (μmol/L)	血乳酸 / (mmol/L)	WBC/ (× 10 <sup>9</sup> /L)	中性粒细胞 胞率 /%	BNP/ (pg/ml)	hs-TnT/ (ng/ml)	PCT/ (ng/ml)
糖尿病无 HC 组(n=50)	63.32 ± 13.18	0.26 ± 0.29	7.80 ± 1.26	0.70 ± 0.05	68.53 ± 14.22	0.03 ± 0.02	0.07 ± 0.05
HC 非感染组(n=80)	123.31 ± 50.39 <sup>1)</sup>	4.87 ± 2.78 <sup>1)</sup>	12.03 ± 4.91 <sup>1)</sup>	0.79 ± 0.08 <sup>1)</sup>	86.46 ± 40.91 <sup>1)</sup>	0.25 ± 0.31 <sup>1)</sup>	0.79 ± 0.74 <sup>1)</sup>
HC 感染组(n=80)	113.92 ± 45.57 <sup>1)</sup>	6.34 ± 3.80 <sup>1)2)</sup>	14.85 ± 4.09 <sup>1)2)</sup>	0.84 ± 0.05 <sup>1)2)</sup>	130.96 ± 69.55 <sup>1)2)</sup>	0.63 ± 0.79 <sup>1)2)</sup>	1.41 ± 1.30 <sup>1)2)</sup>
F 值	33.285	69.214	47.975	79.475	27.780	21.423	32.368
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:1)与糖尿病无 HC 组比较, P&lt;0.05;2)与 HC 无感染组比较, P&lt;0.05

表 2 HHS 和 DKA 亚组主要临床指标比较 (n=40,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	BMI/ (kg/m <sup>2</sup> )	SBP/ mmHg	DBP/ mmHg	GLU/ (mmol/L)	HbA1c/ %
无感染 HHS 亚组	24.86 ± 3.48	133.33 ± 16.26	83.55 ± 8.92	39.06 ± 10.41	10.58 ± 2.38
无感染 DKA 亚组	23.85 ± 3.27	135.85 ± 17.25	84.73 ± 10.05	13.28 ± 5.33	8.62 ± 1.72
t 值	1.346	-0.674	-0.553	13.940	4.236
P 值	0.182	0.502	0.582	0.000	0.000

组别	TC/ (mmol/L)	TG/ (mmol/L)	HDL/ (mmol/L)	LDL/ (mmol/L)	ALT/ (u/L)	AST/ (u/L)
无感染 HHS 亚组	5.91 ± 1.55	4.43 ± 3.72	0.98 ± 0.24	3.35 ± 0.90	80.37 ± 50.66	60.12 ± 33.53
无感染 DKA 亚组	5.25 ± 1.15	2.63 ± 1.55	1.05 ± 0.29	3.04 ± 0.91	73.45 ± 45.03	58.48 ± 34.02
t 值	2.143	2.821	-1.127	1.572	0.645	0.218
P 值	0.035	0.006	0.263	0.120	0.521	0.828

组别	血淀粉酶 / (u/L)	尿淀粉酶 / (u/L)	血酮 / (mmol/L)	Scr/ (μmol/L)	血乳酸 / (mmol/L)	WBC/ (× 10 <sup>9</sup> /L)
无感染 HHS 亚组	110.35 ± 80.19	383.26 ± 194.81	1.00 ± 0.61	137.50 ± 50.51	4.25 ± 2.71	13.10 ± 5.28
无感染 DKA 亚组	149.57 ± 102.66	405.48 ± 209.91	4.91 ± 1.89	109.13 ± 46.69	5.48 ± 2.74	10.96 ± 4.32
t 值	-1.904	-0.491	-12.425	2.609	-2.015	1.987
P 值	0.061	0.625	0.000	0.011	0.047	0.051

组别	中性粒细胞 胞率 /%	BNP/ (pg/ml)	hs-TnT/ (ng/ml)	血渗透压 / (mmol/L)	pH	PCT/ (ng/ml)
无感染 HHS 亚组	0.81 ± 0.09	87.08 ± 40.95	0.33 ± 0.34	338.83 ± 14.12	7.39 ± 0.03	0.64 ± 0.52
无感染 DKA 亚组	0.76 ± 0.07	85.83 ± 41.39	0.18 ± 0.27	299.95 ± 13.70	7.14 ± 0.20	0.95 ± 0.90
t 值	2.667	0.135	2.179	12.499	8.070	-1.848
P 值	0.009	0.893	0.032	0.000	0.000	0.068

粒细胞率的 ROC 曲线下面积,后两者曲线下面积分别为 0.706 和 0.702。见附图。

### 2.3 HHS 和 DKA 亚组临床指标比较

将所有无感染的 HC 患者分为 HHS 亚组和 DKA 亚组,两组临床指标比较结果表明,HHS 患者 Scr、hs-TnT 明显高于 DKA 组,但血乳酸水平明显低于 DKA 组。两组 PCT 值比较差异无统计学意义,但 DKA 组较 HHS 组有升高的趋势。见表 2。

### 2.4 HHS 和 DKA 亚组影响 PCT 因素的 Pearson 简单相关和多元逐步回归分析

对 40 例无感染的 HHS 亚组患者的各临床指标进行 Pearson 简单相关分析,发现 PCT 仅与 Scr、血乳酸、hs-TnT、血渗透压呈正相关,相关系数分别为 0.390、0.411、0.324 和 0.445。以 PCT 为因变量,其余各指标为自变量(GLU 因纳入渗透压的计算公式故排除在外,纳入标准  $P < 0.05$ ,排除标准  $P > 0.10$ )进行多元逐步回归分析,仅血渗透压、血乳酸、WBC 3 个指标进入回归方程,回归方程如下: $PCT = -5.278 + 0.016 \times$  血渗透压  $+ 0.056 \times$  血乳酸  $+ 0.027 \times$  WBC,3 者标准化回归系数分别为 0.423、0.287 和 0.275。见表 3。

以同样方法对 40 例无感染的 DKA 亚组患者进行简单相关分析,PCT 与血淀粉酶、尿淀粉酶、Scr、血乳酸、pH、WBC 相关,相关系数分别为 0.508、0.414、0.436、0.514、-0.491 和 0.426。以 PCT 为因变量,其余各指标为自变量(GLU 因纳入渗透压的计算公式故排除在外,纳入标准  $P < 0.05$ ,排除标准  $P > 0.10$ )进行多元逐步回归分析,仅血乳酸、血淀粉酶 2 个指标进入回归方程,回归方程如下: $PCT = -0.102 + 0.112 \times$  血乳酸  $+ 0.003 \times$  血淀粉酶,两者标准化回归

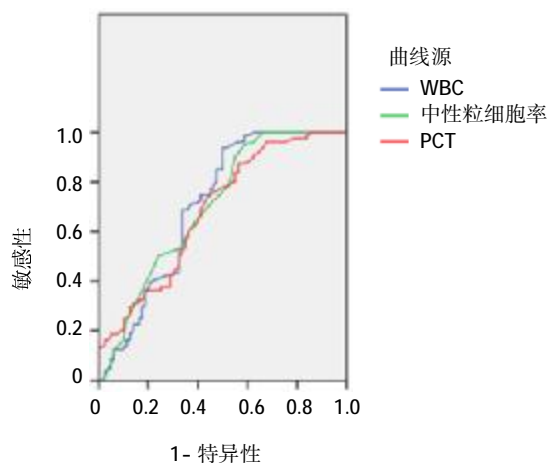
系数分别为 2.219 和 2.141。见表 4。

表 3 无感染的 HHS 亚组多元逐步回归分析

模型	非标准化系数		标准系数	t 值	Sig.
	B	标准误差			
1					
常量	-4.960	1.830		-2.710	0.010
渗透压	0.017	0.005	0.445	3.064	0.004
2					
常量	-4.376	1.744		-2.510	0.017
渗透压	0.014	0.005	0.377	2.692	0.011
血乳酸	0.065	0.027	0.334	2.387	0.022
3					
常量	-5.278	1.731		-3.050	0.004
渗透压	0.016	0.005	0.423	3.106	0.004
血乳酸	0.056	0.026	0.287	2.110	0.042
WBC	0.027	0.013	0.275	2.044	0.048

表 4 无感染的 DKA 亚组多元逐步回归分析

模型	非标准化系数		标准系数	t 值	Sig.
	B	标准误差			
1					
常量	0.027	0.278		0.096	0.924
血乳酸	0.168	0.045	0.514	3.693	0.001
2					
常量	-0.102	0.272		-0.374	0.710
血乳酸	0.112	0.051	0.344	2.219	0.033
血淀粉酶	0.003	0.001	0.332	2.141	0.039



附图 HC 两组 PCT、WBC、中性粒细胞率诊断感染的 ROC 曲线

## 3 讨论

以 HHS 和 DKA 为主要表现的 HC 是糖尿病最常见的危急重症,其病理生理的严重紊乱,如酸中毒、脱水、电解质紊乱以及循环衰竭等均可导致组织器官的严重损害甚至危及患者生命。本研究中发生 HC 的 160 例糖尿病患者肝功能、肾功能、BNP、hs-TnT、血尿酸淀粉酶等指标均明显高于非 HC 的糖尿病患者,可见组织器官的损害是显而易见的。这样突出的病理生理紊乱是否会影响血 PCT 值,在 HC 发生时血 PCT 对感染的诊断价值如何,目前国内相关报道极少,本研究正是针对这一问题进行探讨。

笔者发现,合并感染的糖尿病患者 PCT 明显高于非感染的糖尿病患者,即使在无感染的情况下,发生 HC 时,糖尿患者外周血 PCT 值仍明显高于非 HC 糖尿病患者。用 ROC 曲线评价 HC 发生时 PCT、

WBC、中性粒细胞率对感染的诊断价值,笔者发现PCT的ROC曲线下面积仅0.685,甚至低于WBC、中性粒细胞率的ROC曲线下面积。可见在HC发生时外周血PCT值有所升高,合并感染时数值可能进一步升高,但其对感染的诊断价值有限。本研究例数不算太多,如果进一步扩大样本量,HC发生时PCT对感染的诊断价值是否会有所提高,甚至能找到有意义的切点值,可以进一步研究,但该切点值显然应该明显高于PCT临床应用专家共识所推荐的常见感染切点值(0.25 ng/ml)<sup>[2]</sup>。

本研究中,无感染的HHS和DKA两组PCT值比较,差异无统计学意义,但DKA组患者PCT的升高趋势更为明显。用简单相关分析及多元逐步回归分析探讨无感染情况下,PCT升高的影响因素时,笔者看到HHS时,PCT的升高与血渗透压、血乳酸、WBC关系紧密。DKA发生时,PCT的升高与血乳酸、血淀粉酶的升高联系紧密。可见不管何种HC情况下,PCT的升高均与血乳酸密切相关。本研究中DKA一组血乳酸水平明显高于HHS一组,而DKA组患者PCT的相对升高趋势也可能与此有关。血乳酸是组织低灌注和氧供不足的早期敏感生化指标。正常情况下,机体通过葡萄糖有氧氧化产生能量,乳酸产量不多,并可以通过肝脏迅速代谢,血乳酸水平不超过2 mmol/L。缺氧时糖酵解产生大量乳酸,超过机体清除能力。血乳酸水平能在一定程度上反映机体的氧供、代谢和灌注情况,且检测容易,大量研究已显示,外周血乳酸水平能较好地评估各脏器功能,反映病情的严重程度和判断预后<sup>[3-5]</sup>。PCT与乳酸的

紧密联系在脓毒血症的研究中也有发现<sup>[6]</sup>。但在无感染情况下,在糖尿病危急重症情况下这种联系是否仍然存在,既往研究均未涉及。本研究证实,HC发生时即使无感染存在PCT也可能明显升高,PCT与血乳酸存在显著正相关关系。PCT的升高并非感染所致,是组织器官灌注不足,是功能障碍的表现,将PCT与血乳酸2指标进行综合评估,更有助于临床对PCT价值的综合判断。

总之,糖尿病并HC时,即使在无感染的情况下,血PCT值也常明显升高,PCT的升高与血乳酸水平的升高密切相关,这是组织器官灌注不足、缺氧的表现。在HC发生时PCT对感染的诊断价值有限。

#### 参 考 文 献:

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国高血糖危象诊断与治疗指南(2012年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2013, 5(8): 449-461.
- [2] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原急诊临床应用的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(9): 944-951.
- [3] HUSAIN F A, MARTIN M J, MULLENIX P S, et al. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity[J]. AM J Surg, 2003, 185(5): 485-491.
- [4] THORSTEN S, STEFANIE S, BILLY S, et al. Lactate infusion at rest increases BDNF blood concentration in humans[J]. Neurosci Letters, 2011, 488(3): 234-237.
- [5] BARI M, DOUGLAS W, ZDENKA R, et al. The importance of blood lactate clearance as a predictor of early mortality following the modified norwood procedure [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2011, 40(5): 1207-1214.
- [6] 刘红栓, 张茜, 何新华. 降钙素原和血乳酸评估严重脓毒症患者预后的临床意义[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(6): 664-666.

(申海菊 编辑)